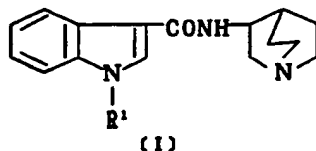


World Intellectual Property Organization  
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER  
THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification <sup>5</sup> C07D 453/02, A61K 31/435	A1	(11) International Publication Number	WO 90/14347
		(43) International Publication Date	29 November 1990 (29.11.90)
(21) International Application Number PCT/JP90/00645 (22) International Filing Date 22 May 1990 (22.05.90) (30) Priority Data Application Number 1989/130899 24 May 1989 (24.05.89) JP (71) Applicant ( <i>for all designated states except US</i> ) Nippon Shinyaku Co., Ltd [JP/JP] 14 Nishinosho-Monguchi-cho, Kisshoin, Minami-ku, Kyoto 601 (JP) (72) Inventor and (75) Inventor/Applicant ( <i>US only</i> ) KIMURA Kiyoshi [JP/JP] 5-55-21 Yasuokaji-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569 KISE Masahiro [JP/JP] 123-1-2 Sanjo-Noboru Fukunaga-cho Tomi-kojiro-dori, Chu-kyo-ku, Kyoto 601 KITANO Masahiko [JP/JP] 9-4 Matsugesaki, Donoue-cho Sakyo-ku, Kyoto 606 UKAI Yojiro [JP/JP] 171-9 Noro-machi, Kusatsu-shi, Shiga 525 OGAWA Kazuhiro [JP/JP] 1-26-106 Kusenaka, Kuse-cho Minami-ku, Kyoto 601 FUKUI Takako [JP/JP] 3 Otowa-Inashiba, Yamashina-ku, Kyoto 607		(74) Agent KATAOKA, Hiroshi et al. Nippon Shinyaku Co., Ltd. 14 Nishinosho-Monguchi-cho Minami-ku, Kyoto 601 (81) Designated States AT (European Patent), AT, AU, BE (European Patent), CA, CH (European Patent), CH, DE (European Patent)* DK (European Patent), DK ES (European Patent), FI, FR (European Patent), GB (European Patent), GB, HU, IT (European Patent), JP, KR, LU (European Patent), NL (European Patent), NL, NO, SE (European Patent), SE, SU, US Published With international search report	

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AND MEDICINE



(57) Abstract

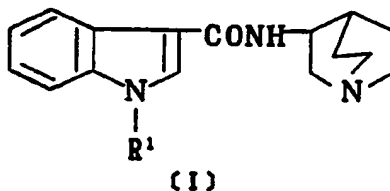
Indolecarboxamide derivatives of general formula (1) and a serotonin antagonist mainly comprising the same. The test on the activity of the compounds (1) in the inhibition of Bezold-Jarisch reflex has proved that the activity is 3 to 5 times as potent as those of the conventional drugs and also the duration of action is 5 to 10 times as long as those of the conventional ones. The test on the activity of the same in the inhibition of cisplatin-induced vomiting has also proved that this activity is potent. Since the compounds of the invention have only a low acute toxicity, they are very useful as a serotonin antagonist.

## SPECIFICATION

### Indole Derivatives and Medicine

#### Technical Field

The present invention concerns indole carboxamide derivatives and their pharmacologically acceptable salts represented by General Formula [I] below (wherein, R<sup>1</sup> represents a hydrogen or alkyl group).



The compounds set forth in this invention exhibit serotonin antagonism and are useful as an antiemetic agent, agent for regulating gastrointestinal peristalsis, agent for the treatment of migraine headaches, antipsychotic agent, antianxiety agent and the like.

#### Background Technology

Serotonin (5-HT) is a neurotransmitter that is widely distributed throughout the body and has an extremely large variety of physiological actions. Serotonin receptors are thought to exist in 3 subtypes: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub>.

Known functions of the 5-HT<sub>3</sub> receptor are to promote release of neurotransmitters (noradrenaline, acetylcholine) from neurons, to depolarize sympathetic and parasympathetic nerve ganglions, and to induce reactive bradycardia and pain. However, many functions of the 5-HT<sub>3</sub> receptors are not understood, and the antiemetic action of their antagonists and the mechanism by which they express their neurotropic effect have not been elucidated at this point.

The 5-HT<sub>3</sub>-specific antagonist GR-38032F (Ondansetron) strongly inhibits vomiting during the administration of anticancer agents, and it is said to exhibit excellent antianxiety and antipsychotic effects and the like.

Various types of indole derivatives having an azabicyclo group have been reported (i.e., JP 63-277622A, JP63-277623A, JP62-116580A, ICS-205-930/JP61-212521A, etc.)

However, an indole-3-carboxamide derivative having a hydrogen atom or alkyl group substituent at the No. 1 position of the indole skeleton and having a quinuclidinyl (1-azabicyclo[2.2.2]-oct-3-yl) group at the No. 3 position has not been reported in the literature.

Although it may be possible to assert that the inventive compounds can be expressed by combining the substituents of the compounds described in the claims of the above patents, the compounds themselves are not disclosed in any of the above specifications, and therefore the inventive compounds set forth herein are not described in the above documents.

### Disclosure of the Invention

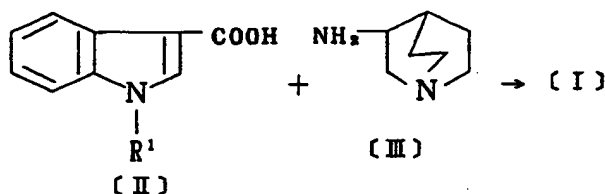
The inventors conducted research to obtain a compound with efficacy, safety and sustained action that is superior to the serotonin antagonists known in prior art. The object of this invention, therefore, is to obtain a novel compound having serotonin antagonism.

The essential constitution of the present invention lies in the structure per se of the compound represented in General Formula [I]. The compounds set forth in this invention are not only novel compounds that have not been described in the literature, but as shown below, have excellent pharmacological action and low toxicity.

### Most Preferred Embodiment of the Invention

A straight chain or branched alkyl group of 1-4 carbons is preferred as the alkyl group represented as R<sup>1</sup> in General Formula [I], and examples include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, etc.

The inventive compounds can be produced by the process described below.



In these formulas, R<sup>1</sup> is the same as above.

An indole-3-carboxylic acid [II] or its reactive derivative is reacted with a quinuclidyl [sic, quinuclidinyl?] amine [III] to produce the compound of [I].

This amidation reaction itself can be performed by publicly known methods.

For example, the method in which a reactive derivative of [II], i.e., an acid halide (for example, an acid chloride, acid bromide and the like) is suitably reacted with a lower alkyl ester or active ester (for example, p-nitrophenyl ester, p-nitrobenzyl ester, p-chlorophenyl ester, 1-hydroxybenzotriazole ester and the like), imidazolidine or mixed acid anhydride (for example, a mixed acid anhydride of lower alkyl carbonic acids, mixed acid anhydride of lower alkyl phosphoric acids) and the like, or a method in which [II] and [III] are directly bonded using a condensation agent, and the like.

When an acid halide is used, normally the halide of [II] and [III] are reacted in the presence of a base at -20 to 30°C in a solvent that is inert in the reaction. Examples of solvents include ether type solvents such as ether, tetrahydrofuran, dioxin and the like; halogenated hydrocarbon type solvents such as methylene chloride, chloroform, and the like; hydrocarbon type solvents such as benzene, toluene, xylene and the like; pyridine; water; or mixtures thereof.

Examples of the base include inorganic bases such as potassium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide and the like, and organic tertiary amine bases such as pyridine, triethylamine, tributylamine, dimethylaniline and the like.

The reaction time will vary depending on the starting materials, base used, and type of solvent, but normally 30 hr to 12 hr is appropriate.

The preferred amount is normally 1 to 1.2 moles of acid halide to 1 mole of [III].

When direct bonding is performed using a condensing agent, normally [II] and [III] are reacted in the presence of the condensing agent at -20 to 80°C in a solvent that is inert in the reaction. The aforementioned solvents can be used as the solvent.

Examples of the condensing agent include carbodiimides such as dicyclohexyl carbodiimide and the like, quaternary pyridinium salts such as 2-chloro-N-methylpyridinium iodide or 2-methanesulfonyloxy-N-methylpyridinium iodide and the like, and diphenyl phosphoryl azide and the like.

Starting material [II] can be produced as shown in the Reference Example.

The inventive compounds obviously have asymmetric carbon atoms. Therefore, D- and L- optically active forms exist, and the scope of the present invention includes each optical isomer and racemic mixtures thereof.

The optical isomers can be obtained from the racemic mixtures that were obtained in the above manner by performing optical separation with publicly known methods that use an optically active acid (tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, mandelic acid, 10-camphorsulfonic acid and the like) to take advantage of the different basic properties of the isomers, by chromatography and the like, by a combination thereof, or by using a previously prepared optically active compound [III] as a starting material.

The target compound [I] prepared in this manner may be separated and purified by publicly known methods in the form of a free salt or acid addition salt, and by processes such as concentration, liquid transformation, solvent transfer, solvent extraction, crystallization, fractional distillation, chromatography and the like.

Acid addition salts include the salts of mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and the salts of organic acids such as acetic acid, oxalic acid, citric acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, p-toluenesulfonic acid, benzenesulfonic acid, methanesulfonic acid and the like.

When the inventive compound is administered as a medicine, the inventive compound may be administered to animals including humans as is or in a medicinal composition containing, for example, 0.1-99.5%, preferably 0.5-90%, of the inventive compound in a pharmaceutically acceptable nontoxic, inert vehicle.

One or more solid, semisolid or liquid diluents, fillers or other pharmaceutical excipients can be used as the vehicle. Preferably the medicinal composition will be administered in the form of dose units. The inventive medicinal compound can be administered intravenously, orally, interstitially, locally (percutaneously and the like) or rectally. Naturally, a dosage form suitable to the route of administration should be used. Oral and intravenous administrations are especially preferred.

The dose of the antiemetic agent should be adjusted in consideration of the characteristics of the patient such as age, body weight and the like, route of administration, nature and seriousness of

the disease and the like, but normally for adults a daily dose of the inventive compound as active ingredient will be in the range of 0.1-100 mg/person, preferably 0.1-10 mg/person orally, or 0.001-10 mg/person intravenously.

Depending on the circumstances, a smaller dose may suffice or a larger dose may be needed. The daily dose may also be divided into 2-4 portions.

## EXAMPLES

The present invention is described below in greater detail through the use of Reference Examples, Examples, and Test Examples concerning the inventive compound.

### REFERENCE EXAMPLE 1

#### 1-methylindole-3-carboxylic acid

A suspension of 2.7 g of 60% NaH in 20 mL of N,N-dimethylformamide was prepared, and with stirring at 0°C, a solution of 5.0 g indole-3-carboxylic acid in 30 mL of N,N-dimethylformamide was dripped in. After stirring for 1 hr at 0°C, 8.6 g of dimethyl sulfate was dripped in and stirred for 2.5 hr at room temperature. After ammonia water was added to the reaction solution, extraction with chloroform was performed followed by dehydration with anhydrous magnesium sulfate, filtration, and then the chloroform was distilled off under vacuum. A mixture of n-hexane and isopropyl ether was added to the residue, crystals were precipitated, filtered, and rinsed with n-hexane to obtain 3.3 g of the methyl ester of 1-methylindole-3-carboxylic acid as white crystals.

To this was added 35 mL of 10% sodium hydroxide solution and 150 mL of methanol, and the solution was heated and refluxed for 24 hr. After cooling, 10% HCl was added to neutralize the reaction mixture, and the precipitated crystals were filtered and rinsed with water to obtain 2.5 g of 1-methylindole-3-carboxylic acid as white crystals.

Melting point 216°C.

### REFERENCE EXAMPLE 2

#### 1-ethylindole-3-carboxylic acid

A suspension of 2.7 g of 60% NaH in 30 mL of N,N-dimethylformamide was prepared, and with stirring at 0°C, a solution of 5.0 g indole-3-carboxylic acid in 30 mL of N,N-dimethylformamide was dripped and stirred for 1 hr at 0°C. Then 10.7 g of methyl iodide was dripped in and stirred for 2 hr at room temperature. The reaction solution was poured into ice water, and after rinsing with chloroform, was made weakly acidic by the addition of 10% HCl to the aqueous layer. Extraction with ethyl acetate was performed, and after dehydration with anhydrous magnesium sulfate and filtration, the ethyl acetate was distilled off under vacuum. Purification was performed by silica gel column chromatography, n-hexane was added to the chloroform extract to precipitate crystals, and the crystals were filtered and rinsed with n-hexane to obtain 3.2 g of 1-ethylindole-3-carboxylic acid as white crystals.

Melting point: 145-147°C.

## EXAMPLE 1

N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-methylindole-3-carboxamide

A suspension of 1.00 g of 1-methylindole-3-carboxylic acid was suspended in 10 mL of chloroform, and while stirring at room temperature, a solution of 6.00 g oxalyl chloride in 10 mL chloroform was dripped in, and the mixture was heated and refluxed for 1.5 hr. The chloroform and excess oxalyl chloride were distilled off under vacuum to obtain 1-methylindole-3-carboxylic acid chloride.

A mixture of 0.92 g 1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl amine hydrochloride, 1.91 g potassium carbonate, 20 mL water and 30 mL chloroform was prepared, and while stirring at 0°C, a solution of the above acid chloride in 10 mL chloroform was dripped in and stirred at 0°C for 4 hr. The reaction mixture was rinsed with water, the chloroform layer was dehydrated with anhydrous magnesium sulfate and filtered, and the chloroform was distilled off under vacuum. The residue was purified by alumina column chromatography, and then ether was added to the chloroform-methanol (97:3) eluate to precipitate the crystals. The crystals were filtered and rinsed with ether to obtain 0.33 g of N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-methylindole-3-carboxamide as white crystals.

Melting point: 202-203°C

Elemental analysis: (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O)

Theoretical value (%): C 72.57, H 7.47, N 14.83

Measured value (%): C 72.77, H 7.66, N 14.54

## EXAMPLE 2

N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-methylindole-3-carboxamide hydrochloride

A solution of 0.30 g N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-methylindole-3-carboxamide in 10 mL ethanol was prepared, and after adding 10 mL of 10% HCl in ethanol, the ethanol was distilled off under vacuum. The residue was recrystallized from ethanol to obtain 0.17 g of N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-methylindole-3-carboxamide.

Melting point: 312-313°C

Elemental analysis: (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O • HCl)

Theoretical value (%): C 63.84, H 6.93, N 13.14

Measured value (%): C 63.61, H 7.01, N 13.15

## EXAMPLE 3

N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-ethylindole-3-carboxamide

A suspension of 1.00 g of 1-ethylindole-3-carboxylic acid was suspended in 10 mL of chloroform, and while stirring at room temperature, a solution of 6.00 g oxalyl chloride in 10 mL chloroform was dripped in, and the mixture was heated and refluxed for 4 hr. The chloroform and excess oxalyl chloride were distilled off under vacuum to obtain 1-ethylindole-3-carboxylic acid chloride.

A mixture of 0.85 g 1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl amine hydrochloride, 1.76 g potassium carbonate, 3 mL water and 20 mL chloroform was prepared, and while stirring at 0°C, a solution

of the above acid chloride in 10 mL chloroform was dripped in. The reaction mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 3 hr. The reaction mixture was rinsed with water, the chloroform layer was dehydrated with anhydrous magnesium sulfate and filtered, and the chloroform was distilled off under vacuum. The residue was purified by alumina column chromatography, and then ether was added to the chloroform-methanol (97:3) eluate to precipitate the crystals. The crystals were filtered and rinsed with ether to obtain 0.22 g of N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-ethylindole-3-carboxamide as white crystals.

Melting point: 185-187°C

Elemental analysis: (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O)

Theoretical value (%): C 72.70, H 7.80, N 14.13

Measured value (%): C 72.52, H 8.04, N 13.85

#### EXAMPLE 4

##### N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl) indole-3-carboxamide

A reaction mixture was prepared by adding 15 mL of thionyl chloride to 1.0 g of indole-3-carboxylic acid and stirring at room temperature for 16 hr. The excess thionyl chloride was distilled off under vacuum to obtain indole-3-carboxylic acid chloride.

A mixture of 1.23 g 1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl amine hydrochloride, 2.57 g potassium carbonate, 50 mL water and 30 mL chloroform was prepared, and while stirring at 0°C, a solution of the above acid chloride in 10 mL chloroform was dripped in. The reaction mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 2 hr. After the aqueous layer was saturated with NaCl, separation was performed and the aqueous layer was further extracted with chloroform. The chloroform layers were combined and dehydrated with anhydrous magnesium sulfate and filtered, and the chloroform was distilled off under vacuum.

The residue was purified by alumina column chromatography, and isopropyl ether was added to the chloroform-methanol (8:2) eluate to precipitate the crystals. The crystals were filtered and rinsed with isopropyl ether to obtain 0.22 g of N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl) indole-3-carboxamide as white crystals.

Melting point: 267-270°C

Elemental analysis: (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O)

Theoretical value (%): C 71.35, H 7.11, N 15.60

Measured value (%): C 71.32, H 6.94, N 15.30

#### EXAMPLE 5

##### (S)-(-)-N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-methylindole-3-carboxamide hydrochloride

A suspension of 5 g of 1-methylindole-3-carboxylic acid in 30 mL acetonitrile was prepared, and while cooling with ice water, 6.5 g of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide and 4.8 g of 1-hydroxybenzotriazole hydrate were added and stirred for 2 hr.

Next, 3.5 g of (S)-(-)-1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl amine was added and the mixture was stirred for 2 hr while cooling with ice water and an additional 20 min at room temperature. The reaction mixture was filtered to remove impurities and the solvent was distilled off. Dilute HCl was added to the residue to dissolve it, and the solution was rinsed with ethyl acetate. The aqueous layer

was neutralized with NaOH, extracted with chloroform, rinsed with water, dried with anhydrous magnesium sulfate, filtered, and the chloroform was distilled off under vacuum. The remaining crystals were dissolved in ethanol, a solution of 10% HCl in ethanol was added to form the hydrochloride, ether was added, and the precipitated crystals were filtered and recrystallized from isopropyl alcohol to obtain 5.85 g of (S)-(-)-N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-methylindole-3-carboxamide hydrochloride as white crystals.

Melting point: 199.5-202°C

Elemental analysis: (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O • HCl)

Theoretical value (%): C 63.84, H 6.93, N 13.14

Measured value (%): C 63.59, H 7.10, N 13.20

$[\alpha]_D^{20} = -15.6$  (c=1, H<sub>2</sub>O)

#### EXAMPLE 6

##### (R)-(-)-N-(1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl)-1-methylindole-3-carboxamide hydrochloride

This compound was prepared in the same manner as Example 5 using (R)-(-)-1-azabicyclo-[2,2,2]-oct-3-yl amine.

Melting point: 198-202°C

Elemental analysis: (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O • HCl)

Theoretical value (%): C 63.84, H 6.93, N 13.14

Measured value (%): C 63.60, H 7.11, N 13.01

$[\alpha]_D^{20} = +15.2$  (c=1, H<sub>2</sub>O)

(Rest of page intentionally left blank)



## EXPERIMENTAL EXAMPLES

The following pharmacological tests results show the usefulness of representative examples of the inventive compounds.

### Test Method

#### 1. Bezold-Jarisch Reflex Inhibition

The effect of the test substance on the Bezold-Jarisch reflex in 5-7 week old male mice was investigated according to the procedure of Richardson et al (Richardson, B. P., Nature, Vol. 316, pp. 126-131, 1985). Under urethane anesthesia the animals were restrained in the supine position and changes in heart rate were recorded after an injection of 0.25 mg/kg serotonin via the caudal vein. When the heart rate after serotonin injection did not drop to 60% or less of the heart rate prior to injection because of pretreatment by the test substance, the test substance was judged to have an inhibitory effect on the Bezold-Jarisch reflex (positive). The  $ED_{50}$  was determined using a probit procedure from the positive rates in each test group at each dose. The test substance was administered by intraperitoneal injection 15 min prior to the serotonin injection. Table 1 shows the results.

(Rest of page intentionally left blank)

Table 1

Test Substance	No. of animals with reflex inhibition/number of animals tested							ED <sub>50</sub> Mg/kg
	Dose (mg/kg)							
	3x10 <sup>-5</sup>	5x10 <sup>-5</sup>	1x10 <sup>-2</sup>	3x10 <sup>-2</sup>	5x10 <sup>-2</sup>	1x10 <sup>-1</sup>	3x10 <sup>-1</sup>	
GR-38032F	---	---	0/5	3/7	4/5	5/6	5/5	0.036
ICS-205930	---	1/5	2/7	5/5	---	---	---	0.011
Compound from Example 1	1/5	4/5	5/5	---	---	---	---	0.004
Compound from Example 3	1/5	1/7	5/5	---	---	---	---	0.004

As can be clearly seen from Table 1, the compounds from Example 1 and Example 3 showed a much stronger inhibition of the Bezold-Jarisch reflex than the control substances.

The duration of this effect following a 0.1 mg/kg intraperitoneal injection of the test substance was investigated, and the results are shown in Table 2.

(Rest of page intentionally left blank)

Table 2

Test Substance	No. of animals with reflex inhibition/number of animals tested				
	Time of pretreatment before serotonin injection (hr)				
	0.5	1	2	3	4
GR-38032F	1/4	1/5	---	---	---
ICS-205930	2/3	3/3	2/3	1/3	
Compound from Example 1	3/3	3/3	3/3	3/3	1/3
Compound from Example 3	3/3	3/3	3/3	4/4	0/3

As can clearly be seen from Table 2, the duration of the anti-serotonin effect of the compounds from Example 1 and Example 3 were much longer than that of the control substances.

## 2. Inhibition of Cisplatin-Induced Vomiting

Tests were performed according to the procedure of Cohen et al (Cohen, M. L., et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. Vol. 248, 197-201, 1989). In these tests, male and female beagles weighing 7-12 kg were used. A dose of 2 mg/kg cisplatin was injected intravenously and for the next 6 hr the animals were observed for nausea and vomiting. The test substance was injected intramuscularly at two different times, 30 min and 90 min prior to the cisplatin injection.

Table 3A shows the results. The average value of the elapsed time before the emergence of vomiting was calculated only for the animals that vomited, and the average number of vomiting events was calculated for all animals tested.

Table 3A

Test Substance	Dose mg/kg	No. of vomiting animals/number of animals used	Elapsed time until vomiting (min)	No. of vomiting events (times)
Control	---	3/3	122.7±12.7	13.7±1.3
GR-38032F	0.1	2/2	236.5±28.5	6.0±4.0
ICS-205930	0.1	0/2	---	0.0±0.0
	0.01	3/4	191.3±18.3	5.3±2.8
Compound from Example 1	0.1	0/2	---	0.0±0.0
	0.01	4/4	260.0±28.0	1.0±0.0
Compound from Example 3	0.01	3/4	219.3±3.8	3.8±3.1
Compound from Example 4	0.1	0/2	---	0.0±0.0
	0.01	4/4	196.3±26.8	3.5±1.3

Similar observations were made when the test substance was injected intravenously 5 min prior to the administration of cisplatin (2 mg/kg, i.v.). Table 3B shows the results.

(Rest of page intentionally left blank)

Table 3B

Test Substance	Dose mg/kg	No. of vomiting animals/number of animals used	Elapsed time until vomiting (min)	No. of vomiting events (times)
Control	---	13/13	110.9±7.6	12.9±1.0
GR-38032F	0.1	5/5	171.0±8.2	10.4±1.4
	0.3	3/5	258.3±11.5	1.2±0.7**
	1	0/4		0±**
ICS-205930	0.01	4/4	140.8±3.6	14.0±1.8
	0.03	4/4	139.8±13.2	9.5±1.3
	0.1	3/4	192.7±36.7	1.8±0.9**
BRL-43694	0.01	4/4	144.8±5.5	9.5±1.7
	0.03	4/4	158.0±5.0	7.3±1.6*
	0.1	1/4	219.0	0.8±0.8**
Metoclopramide	0.1	4/4	121.8±6.9	14.0±1.2
	1	4/4	148.0±12.3	13.3±1.8
	3	4/4	181.5±12.5	4.3±1.1
Compound from Example 2	0.003	5/5	135.0±6.7	11.8±2.0
	0.01	4/5	151.0±9.7	5.4±1.7**
	0.03	3/5	205.0±31.8	1.2±0.6**
	0.1	0/4		0±**

(\*: p&lt;0.05, \*\*: p&lt;0.01)

As can clearly be seen from Tables 3A and 3B, A dose of 0.1 mg/kg of the inventive compound completely inhibited cisplatin-induced vomiting in all animals for a 6-hour period. Even a dose of 0.01 mg/kg delayed the time until the emergence of cisplatin-induced vomiting and decreased the number of vomiting events.

### 3. Emetic Effect

Male and female beagles (4 animals) were injected intravenously with the test substance to check for the presence or absence of vomiting.

At a dose of 5 mg/kg no vomiting was observed in any of the animals with the compound from Example 2, but at 10 mg/kg vomiting was observed in all animals.

### 4. Acute Toxicity

Six-week-old male mice (4 per group) were fasted overnight and then injected intraperitoneally with the test substance suspended in 0.5% methylcellulose solution. Survival was monitored for 48 hr after administration of the test substance, and the results are shown in Table 4A.

Table 4A

Test Substance	No. of animal deaths/number of animals tested			
	Dose (mg/kg)			
	3	10	30	100
GR-38032F	0/4	3/4	4/4	---
ICS205930	---	---	0/4	1/4
Compound from Example 1	---	---	---	0/4
Compound from Example 3	---	---	---	0/4
Compound from Example 4	---	---	0/4	1/4

As can clearly be seen from Table 4A, no animal deaths were found with the compounds from Example 1 and Example 3 at doses of 100 mg/kg. On the other hand, 1 of 4 animals died with a 100 mg/kg dose of ICS-205930, and 3 of 4 animals died with a 10 mg/kg dose of GR-38032F. The safety of the inventive compounds is thus clearly demonstrated.

The same observations were performed in 6-week-old male rats (SCL-SD, 4 per group) with intravenous injections (non-fasting) and oral doses of the test substance. The results are shown in Tables 4B and 4C.

Table 4B Intravenous Injection (No. of animal deaths/number of animals tested)

Test Substance	Dose (mg/kg)										
	10	18	20	22	24	30	40	100	110	120	130
ICS-205930						1/4	4/4				
BRL-43694		0/4	2/4	3/4	4/4						
GR-38032F	0/4					3/4					
Compound from Ex. 2								1/4	2/4	2/4	4/4

From the results shown in Table 4B the LD<sub>50</sub> of BRL-43694 is 20.48 mg/kg, and the LD<sub>50</sub> of the inventive compound (compound from Example 2) is 111.37 mg/kg.

Table 4C Oral Administration (No. of animal deaths/number of animals tested)

Test Substance	Dose (mg/kg)				
	100	200	400	2000	4000
ICS-205930	0/4	3/4	4/4		
Compound from Ex. 2				2/4	4/4

### Industrial Applicability of the invention

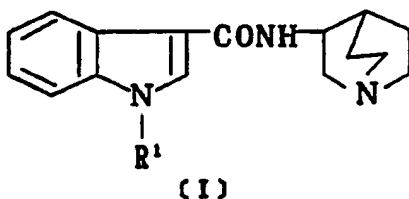
The inventive compound shows excellent serotonin antagonism and demonstrates an antiemetic action. The opposing emetic effect emerged at doses of 500-1000 times the dose at which the antiemetic effect was observed (0.01 mg/kg) and because the toxicity of the inventive compound is low, it has a very wide range of safety.

The inventive compound has an excellent effect not found in current medicines, and because it has low toxicity, it can be used to suppress the nausea and vomiting induced by anticancer drugs. In addition, it can safely be used as an agent for regulating gastrointestinal peristalsis, an agent for the treatment of migraine headaches, an antipsychotic agent, and an antianxiety agent based on its serotonin antagonism.



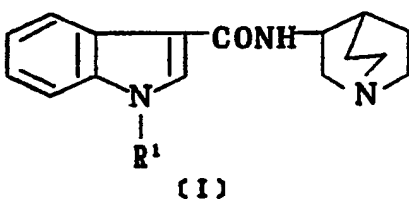
## Claims

(1) The indole carboxamide derivative represented by General Formula [I] and its pharmacologically acceptable salts,



wherein, R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom or alkyl group.

(2) A serotonin antagonist having as its main constituent the indole carboxamide derivative represented by General Formula [I] and its pharmacologically acceptable salts,



wherein, R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom or alkyl group.

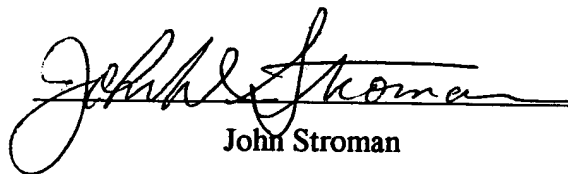
AFFIDAVIT OF TRANSLATION

STATE OF OHIO )

) ss:

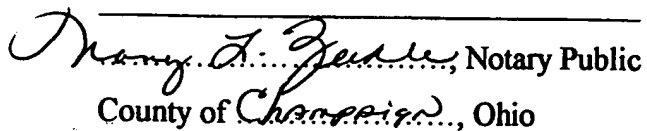
COUNTY OF Champaign )

John Stroman, being duly sworn, deposes and says that he is well versed in the Japanese and English languages, and that the English version of Patent Application PCT/JP90/00645 entitled "Indole Derivatives and Medicine" is an accurate, true, and complete translation from the original Japanese language into the English language.

  
John Stroman

Subscribed and sworn to before me

This 22<sup>nd</sup> day of August, 2001

  
Nancy L. Zerkle, Notary Public  
County of Champaign, Ohio

My commission expires ..... Nancy L. Zerkle  
Notary Public, State of Ohio  
My Commission Expires  
January 11, 2006

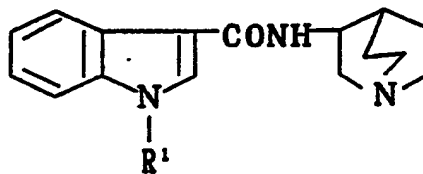


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類<sup>5</sup></b> <b>C07D 453/02, A61K 31/435</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO 90/14347</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1990年11月29日 (29. 11. 1990)
<b>(21) 国際出願番号</b> POT/JP90/00645 <b>(22) 国際出願日</b> 1990年5月22日 (22. 05. 90)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平1/130899 1989年5月24日 (24. 05. 89) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO. LTD.) [JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 木村喜代史 (KIMURA, Kiyoshi) [JP/JP] 〒569 大阪府高槻市安岡寺町五丁目55-21 Osaka, (JP) 黄瀬正博 (KISE, Masahiro) [JP/JP] 〒601 京都府京都市中京区富小路通三条上ル福長町123-1, 2 Kyoto, (JP) 北野正彦 (KITANO, Masahiko) [JP/JP] 〒606 京都府京都市左京区松ヶ崎堂ノ上町9-4 Kyoto, (JP) 蛸飼洋司郎 (UKAI, Yojiro) [JP/JP] 〒525 滋賀県草津市野路町171-9 Shiga, (JP) 小川和宏 (OGAWA, Kazuhiro) [JP/JP] 〒601 京都府京都市南区久世中久世町一丁目26-106 Kyoto, (JP) 福井孝子 (FUKUI, Takako) [JP/JP] 〒607 京都府京都市山科区音羽稲芝3 Kyoto, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 片岡 宏, 外 (KATAOKA, Hiroshi et al.) 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内 Kyoto, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AT (欧州特許), AT, AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), CH, DE (欧州特許), DK (欧州特許), DK, ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), GB, HU, IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), NL, NO, SE (欧州特許), SE, SU, US.  添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AND MEDICINE

(54) 発明の名称 インドール誘導体及び医薬



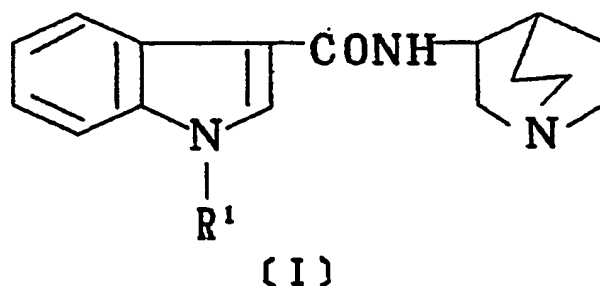
(I)

## (57) Abstract

Indolecarboxamide derivatives of general formula (I) and a serotonin antagonist mainly comprising the same. The test on the activity of the compounds (I) in the inhibition of Bezold-Jarisch reflex has proved that the activity is 3 to 5 times as potent as those of the conventional drugs and also the duration of action is 5 to 10 times as long as those of the conventional ones. The test on the activity of the same in the inhibition of cisplatin-induced vomiting has also proved that this activity is potent. Since the compounds of the invention have only a low acute toxicity, they are very useful as a serotonin antagonist.

(57) 要約

本発明は、次の一般式〔I〕で表されるインドールカルボキサミド誘導体等とこれを主成分とするセロトニン拮抗剤に関する。〔I〕はベゾルドヤリシュ反射抑制作用を検定した結果、既存薬物の3～5倍の強い活性を示し、その作用持続時間は既存薬物の5～10倍も長いものであった。またシスプラチン嘔吐抑制作用の検定でも強い作用を確認できた。急性毒性も低く、本発明化合物はセロトニン拮抗剤として極めて有用である。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンプレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CM カメルーン  
DE ドイツ  
DK デンマーク

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ

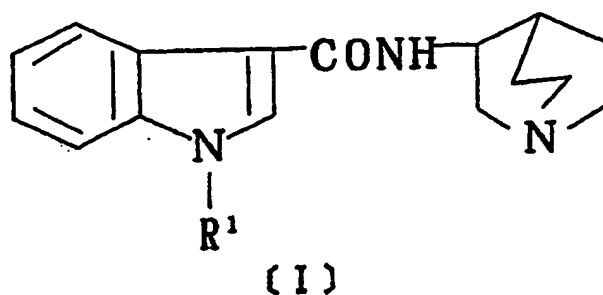
MG マダガスカル  
ML マリ  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
RO ルーマニア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソビエト連邦  
TD チャード  
TG トーゴ  
US 米国

## 明 細 書

## インドール誘導体及び医薬

## 技 術 分 野

本発明は、次の一般式〔I〕



(式中、 $R^1$ は、水素又はアルキルを表す。)で表わされるインドールカルボキサミド誘導体及びその薬理学的に許容される塩に関する。本発明に係る化合物は、セロトニン拮抗作用を示し、制吐剤、消化管運動機能調節剤、片頭痛治療剤、抗精神病剤、抗不安剤等として有用である。

## 背 景 技 術

セロトニン (5-HT) は、生体内に広く存在する神経伝達物質で、極めて多彩な生理活性を有している。セロトニン受容体には、5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>及び5-HT<sub>3</sub>の3つのサブタイプが存在すると考えられている。

5-HT<sub>3</sub>受容体の機能としては、伝達物質 (ノルアドレナリン、アセチルコリン) の神経からの遊離促進作用、交感及び副交感神経節の脱分極作用、反射性徐脈及び発痛作用が知られている。しかし、5-HT<sub>3</sub>受容体の機能については、不明な点が

多く、拮抗剤の制吐作用や向精神効果の発現機序については、現在のところ明かにされていない。

5-HT<sub>3</sub>受容体の特異的アンタゴニストであるGR-38032F (Ondansetron) は、制癌剤投与時の嘔吐を強く抑制し、さらに優れた抗不安作用及び抗精神病作用などを示すと言われている。

アザビシクロ基を有するインドール誘導体としてはこれまで種々のものが報告されていた（例えば、特開昭63-277622号公報、特開昭63-277623号公報、特開昭62-116580号公報、ICS-205-930/特開昭61-212521号公報等）。

しかし、インドール骨格の1位が水素又はアルキル基で置換され、かつ3位にキヌクリジニル（1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル）基を有するインドール-3-カルボキサミド誘導体は、これまで文献に記載されることはなかった。

前記した公開公報の中にはその特許請求の範囲に表記された化合物の置換基の組み合わせによっては本発明化合物を表示することとなるとも考えられるものもあるが、当該明細書のいずこにも化合物自体の開示がないことから、ここに本発明化合物が記載されているとは認めがたい。

### 発 明 の 開 示

本発明者らは、従来より知られているセロトニン拮抗剤より、有効性、安全性、持続性の点で優れた化合物を取得するために研究を行なった。本発明の目的は、従って、セロトニン拮抗作用を有する新規化合物を取得することにあった。

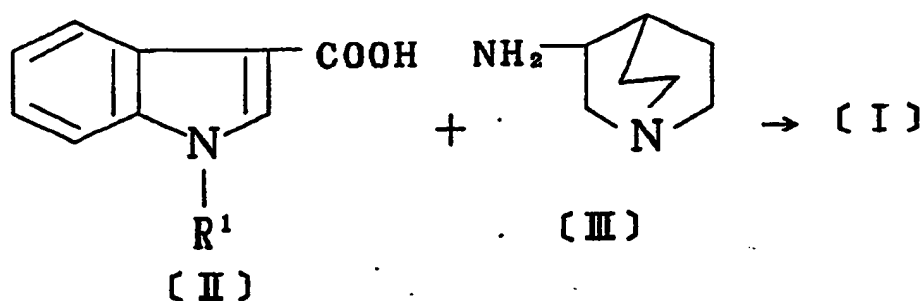
本発明の要旨は、一般式〔I〕で表される化合物の構造そ

のものにある。本発明に係る化合物は、文献未記載の新規化合物であるとともに、後述するような優れた薬理作用を示し、かつ毒性の低いものである。

### 発明を実施するための最良の形態

一般式〔I〕において $R^1$ で示されるアルキルとしては、直鎖又は分枝状の炭素数1～4のものが好ましく、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル等を挙げることができる。

本発明化合物は、例えば、以下のような方法によって製造することができる。



ここに $R^1$ は、前記と同じである。

インドール-3-カルボン酸〔II〕又はその反応性誘導体とキヌクリジルアミン〔III〕を反応させて〔I〕を製造することができる。

このアミド化反応は、それ自体公知の方法で行なうことができる。

例えば、〔II〕の反応性誘導体、例えば、酸ハライド（例、酸クロリド、酸ブロミドなど）、低級アルキルエステル又は活性エステル（例、*p*-ニトロフェニルエステル、*p*-ニトロベ

ンジルエステル、p-クロロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなど)、イミダゾリド又は混合酸無水物(例、低級アルキル炭酸混合酸無水物、低級アルキルリン酸混合酸無水物)等を適宜反応させる方法、又は〔Ⅱ〕と〔Ⅲ〕を縮合剤を用いて直接結合する方法等を用いることができる。

酸ハライドを用いる場合、通常、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下に $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ で〔Ⅱ〕のハライドと〔Ⅲ〕を反応させる。溶媒としては、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ピリジン、水又はこれらの混合物などを用いることができる。

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジメチルアニリン等の第三級有機塩基などを用いることができる。

反応時間は、原料や使用する塩基、溶媒の種類により異なるが、通常30分～12時間が適当である。

酸ハライドの使用量は、通常、〔Ⅲ〕1モルに対し、1～1.2モル使用するのが好ましい。

縮合剤を用いて直接結合する場合、通常、反応に不活性な溶媒中、縮合剤の存在下に $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $80^{\circ}\text{C}$ で〔Ⅱ〕と〔Ⅲ〕を反応させる。溶媒としては、前述のものを用いることができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミ



ドなどのカルボジイミド類、2-クロロ-N-メチルピリジニウム・ヨーダイド、又は2-メタンスルホンイルオキシ-N-メチルピリジニウム・ヨーダイドなどの4級ピリジニウム塩、ジフェニルホスホリルアジド等を用いることができる。

出発原料の〔Ⅱ〕は、参考例のようにして製造することができる。

本発明化合物は、不斉炭素を有することが明白である。従って、D体とL体の光学活性体が存在するが、各光学異性体及びこれらのラセミ混合物のいずれも本発明に含まれるものである。

光学異性体は、上記のようにして得られたラセミ混合物より、その塩基性を利用して、光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて、それ自体公知の方法により光学分割するか、クロマトグラフィー等を用いるか、若しくはそれらの組み合わせにより分割するか、又は、予め調製した光学活性な化合物〔Ⅲ〕を原料として用いることにより得ることができる。

このようにして製造される目的化合物〔Ⅰ〕は、それ自体公知の手段により、遊離塩基の形、又は酸付加塩の形で、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、分留、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の塩、酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩等を挙

げることができる。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1~99.5%、好ましくは 0.5~90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口又は静脈内投与が特に好ましい。

制吐剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、経口投与の場合、0.1~100mg/ヒトの範囲、好ましくは 0.1~10mg/ヒト、静脈内投与の場合には0.001~10mg/ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~4回に分割して投与することもできる。

#### [実施例]

以下に本発明化合物に係る参考例、実施例および試験例を掲げて本発明を更に詳しく説明する。

#### 参考例 1

1-メチルインドール-3-カルボン酸

60%水素化ナトリウム 2.7g をN,N-ジメチルホルムアミド 20 mlに懸濁し、0℃で攪拌下、インドール-3-カルボン酸 5.0g をN,N-ジメチルホルムアミド 30 mlに溶かして滴下した。0℃で1時間攪拌した後、硫酸ジメチル 8.6g を滴下し、室温で2.5時間攪拌した。反応液にアンモニア水を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下でクロロホルムを留去した。残渣にn-ヘキサン-イソプロピルエーテル混合液を加えて結晶を析出させ、濾取し、n-ヘキサンで洗浄し、1-メチルインドール-3-カルボン酸メチルエステル 3.3g を白色結晶として得た。

これに、10%水酸化ナトリウム水溶液 35 mlとメタノール 150mlを加え、24時間加熱還流した。冷後、10%塩酸を加えて中和し、析出した結晶を濾取し、水洗して、1-メチルインドール-3-カルボン酸 2.5g を白色結晶として得た。

融点 216℃。

## 参考例 2

1-エチルインドール-3-カルボン酸

60%水素化ナトリウム 2.7g をN,N-ジメチルホルムアミド 30 mlに懸濁し、0℃で攪拌下インドール-3-カルボン酸 5.0g をN,N-ジメチルホルムアミド 30 mlに溶かして滴下し、0℃で1時間攪拌した後、ヨウ化エチル 10.7gを滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、クロロホルムで洗浄した後、水層に10%塩酸を加えて弱酸性とした。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減

圧下で酢酸エチルを留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム溶出部にn-ヘキサンを加えて結晶を析出させて、濾取し、n-ヘキサンで洗浄し、1-エチルインドール-3-カルボン酸3.2gを白色結晶として得た。融点 145~147℃。

#### 実施例 1

##### N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル)-1-メチルインドール-3-カルボキサミド

1-メチルインドール-3-カルボン酸 1.00gをクロロホルム 10 mlに懸濁し、室温で攪拌しながら塩化オキザリル 6.00gをクロロホルム 10 mlに溶かして滴下し、1.5時間加熱還流した。クロロホルムと過剰の塩化オキザリルを減圧下で留去し、1-メチルインドール-3-カルボン酸クロライドを得た。

1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミン塩酸塩 0.92g、炭酸カリウム 1.91g、水 20 ml、クロロホルム 30 mlを混合し、0℃で攪拌しながら上記で得た酸クロライドをクロロホルム 10 mlに溶かして滴下し、0℃で4時間攪拌した。反応液を水洗後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、クロロホルムを減圧下で留去した。アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール(97:3)溶出部にエーテルを加えて結晶を析出させ、濾取し、エーテルで洗浄して、表題化合物 0.33gを白色結晶として得た。

融点 202~203℃

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O)

理論値(%) C 72.57 H 7.47 N 14.83

実測値(%) C 72.77 H 7.66 N 14.54

### 実施例 2

N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル)-1-メチル  
インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル)-1-メチルインドール-3-カルボキサミド 0.30g をエタノール10ml に溶かし、10%エタノール塩酸10mlを加えた後、エタノールを減圧留去する。残渣をエタノールより再結晶して、表題化合物 0.17gを白色結晶として得た。

融点 312~313℃

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · HCl)

理論値(%) C 63.84 H 6.93 N 13.14

実測値(%) C 63.61 H 7.01 N 13.15

### 実施例 3

N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル)-1-エチルイ  
ンドール-3-カルボキサミド

1-エチルインドール-3-カルボン酸 1.00gを、クロロホルム10mlに懸濁し、室温で攪拌しながら、塩化オキザリル6.00gをクロロホルム 10 mlに溶かして滴下し、室温で4時間攪拌した。クロロホルムと過剰の塩化オキザリルを減圧下で留去し、1-エチルインドール-3-カルボン酸クロライドを得た。

1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミン塩酸塩

0.85g、炭酸カリウム 1.76g、水 3ml、クロロホルム 20 mlを混合し、0℃で攪拌しながら上記で得た酸クロライドをク

クロロホルム 10 ml に溶かして滴下し、次第に室温まで温度を上げて 3 時間攪拌した。反応液を水洗後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、クロロホルムを減圧下で留去した。アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール (97:3) 溶出部にエーテルを加えて結晶を析出させ、濾取し、エーテルで洗浄して、表題化合物 0.22g を白色結晶として得た。

融点 185~187℃

元素分析値 ( $C_{16}H_{23}N_3O$ )

理論値 (%)    C 72.70    H 7.80    N 14.13

実測値 (%)    C 72.52    H 8.04    N 13.85

#### 実施例 4

#### N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル) インドール-3-カルボキサミド

インドール-3-カルボン酸 1.0g に塩化チオニル 15 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去し、インドール-3-カルボン酸クロライドを得た。

1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミン塩酸塩 1.23g、炭酸カリウム 2.57g、水 50 ml、クロロホルム 30 ml を混合し、0℃で攪拌しながら、上記で得た酸クロライドをクロロホルム 10ml に溶かして滴下し、次第に室温まで温度を上げて、2 時間攪拌した。食塩で水層を飽和した後、分液し、水層をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、クロロホルムを減圧下で留去した。

アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製し、クロロホルム-メタノール(8:2) 溶出部にイソプロピルエーテルを加えて結晶を析出させ、濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 0.22g を白色結晶として得た。

融点 267~270℃。

元素分析値 ( $C_{16}H_{19}N_3O$ )

理論値(%)    C 71.35    H 7.11    N 15.60

実測値(%)    C 71.32    H 6.94    N 15.30

#### 実施例 5

(S)-(-)-N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル) -  
1-メチルインドール-3-カルボキサミド塩酸塩

1-メチルインドール-3-カルボン酸 5g をアセトニトリル 30ml に懸濁し、氷水冷却下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 6.5g と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 4.8g を加えて2時間攪拌する。

次にS-(-)-1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミン 3.5g を加えて氷冷下2時間、更に室温で20時間攪拌する。反応液を濾過して不溶物を除いた後溶媒を留去し、残留物に希塩酸を加えて溶かし、酢酸エチルで洗浄する。水層を水酸化ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過して、クロロホルムを減圧で留去する。得られた結晶をエタノールに溶かし、10%塩酸エタノール溶液を加えて塩酸塩として、エーテルを加えて析出する結晶を濾取、イソプロピルアルコールから再結晶して、表題化合物の白色結晶 5.85 g を得た。

融点 199.5~202℃。

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · HClとして)

理論値(%)    C 63.84    H 6.93    N 13.14

実測値(%)    C 63.59    H 7.10    N 13.20

$$[\alpha]_D^{20} = -15.6 \quad (c=1, \quad H_2O)$$

実施例 6

R-(-)-N-(1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イル) -  
1-メチルインドール-3-カルボキサミド塩酸塩

R-(-)-1-アザビシクロ-[2,2,2]-オクト-3-イルアミンを  
用いて実施例 5 と同様にして表題化合物を得た。

融点 198~202℃。

元素分析値 (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · HClとして)

理論値(%)    C 63.84    H 6.93    N 13.14

実測値(%)    C 63.60    H 7.11    N 13.01

$$[\alpha]_D^{20} = +15.2 \quad (c=1, \quad H_2O)$$

(以下余白)



## 試験例

以下に本発明化合物の代表例についてその有用性を示す薬理試験の結果を示す。

## 試験方法

### 1. ベゾルド ヤリシュ (Bezold Jarisch) 反射抑制作用

生後 5 ～ 7 週令の雄性マウスを用い、リチャードソンらの方法 [Richardson, B.P., Nature 316, 126-131 (1985)] を参考にして、ベゾルド ヤリシュ反射に対する被験薬物の作用を検討した。ウレタン麻酔下、動物を背位に固定した状態でセロトニン 0.25mg/kg の尾静脈内投与による心拍数の変化を記録した。被験薬物の前処置により、セロトニン投与後の心拍数が、セロトニン投与前の心拍数の 60% 以下に低下しなかった場合をベゾルド ヤリシュ反射抑制作用あり（作用陽性）と判定した。各用量投与群における作用陽性率よりプロビット法を用いて、 $BD_{50}$  値を求めた。被験薬物は、セロトニン投与の 15 分前に腹腔内投与した。結果を表 1 に示した。

（以下余白）

表 1

被験薬物	反射抑制動物数／使用動物数							ED <sub>50</sub> mg/kg
	投与量 (mg/kg)							
	3 × 10 <sup>-3</sup>	5 × 10 <sup>-3</sup>	1 × 10 <sup>-2</sup>	3 × 10 <sup>-2</sup>	5 × 10 <sup>-2</sup>	1 × 10 <sup>-1</sup>	3 × 10 <sup>-1</sup>	
GR- 38032F	---	---	0/5	3/7	4/5	5/6	5/5	0.036
ICS- 205930	---	1/5	2/7	5/5	---	---	---	0.011
実施例 1 化合物	1/5	4/5	5/5	---	---	---	---	0.004
実施例 3 化合物	1/5	1/7	5/5	---	---	---	---	0.004

表 1 から明かなように、実施例 1 の化合物と実施例 3 の化合物は、対照薬よりも非常に強いベゾルド ヤリシュ反射抑制作用を示した。

被験薬物 0.1mg/kg を腹腔内投与した時の作用持続時間を検討した。結果を表 2 に示した。

(以下余白)

表 2

被験薬物	反射抑制動物数／使用動物数				
	投与前処置時間（時間）				
	0.5	1	2	3	4
GR-38032P	1/4	1/5	---	---	---
ICS-205930	2/3	3/3	2/3	1/3	---
実施例 1 化合物	3/3	3/3	3/3	3/3	1/3
実施例 3 化合物	3/3	3/3	3/3	4/4	0/3

表 2 から明かなように実施例 1 及び実施例 3 の化合物の抗セロトニン作用の持続時間は、対照薬物より非常に長かった。

## 2. シスプラチン嘔吐抑制作用

コーヘンらの方法[Cohen, M.L. et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 248, 197-201(1989)]を参考にして実験を行なった。実験には、体重7-12kgの雌雄のビーグル犬を用いた。シスプラチン 2 mg/kgを静脈内投与し、以後 6 時間にわたり、悪心・嘔吐の有無を観察した。被験薬物は、シスプラチン投与の30分前及び90分後の 2 回、筋注した。

結果を表 3 A に示した。嘔吐発現潜時の平均値は、嘔吐した動物のみについて、嘔吐回数の平均値は、使用動物全例について計算した。

表 3 A

被験薬物	投与量 mg/kg	嘔吐 動物数 ／使用 動物数	嘔吐発現潜時 (分)	嘔吐回数 (回)
対 照	----	3 / 3	122.7 ± 12.7	13.7 ± 1.3
GR- 38032F	0.1	2 / 2	236.5 ± 28.5	6.0 ± 4.0
ICS- 205930	0.1	0 / 2	----	0.0 ± 0.0
	0.01	3 / 4	191.3 ± 18.3	5.3 ± 2.8
実施例 1 化合物	0.1	0 / 2	----	0.0 ± 0.0
	0.01	4 / 4	260.0 ± 28.0	1.0 ± 0.0
実施例 3 化合物	0.01	3 / 4	219.3 ± 3.8	3.8 ± 3.1
実施例 4 化合物	0.1	0 / 2	----	0.0 ± 0.0
	0.01	4 / 4	196.3 ± 26.8	3.5 ± 1.3

更にシスプラチン ( 2mg/ kg i. v. ) を投与する 5 分前に被験薬物を静脈内投与して同様に観察した。結果を表 3 B に示した。

(以下余白)

表 3 B

被験薬物	投与量 mg/kg	嘔吐 動物数 ／使用 動物数	嘔吐発現潜時 (分)	嘔吐回数 (回)
対 照	----	13 / 13	110.9 ± 7.6	12.9 ± 1.0
GR- 38032P	0.1	5 / 5	171.0 ± 8.2	10.4 ± 1.4
	0.3	3 / 5	258.3 ± 11.5	1.2 ± 0.7 **
	1	0 / 4		0 ± **
ICS- 205930	0.01	4 / 4	140.8 ± 3.6	14.0 ± 1.8
	0.03	4 / 4	139.8 ± 13.2	9.5 ± 1.3
	0.1	3 / 4	192.7 ± 36.7	1.8 ± 0.9 **
BRL- 43694	0.01	4 / 4	144.8 ± 5.5	9.5 ± 1.7
	0.03	4 / 4	158.0 ± 5.0	7.3 ± 1.6 *
	0.1	1 / 4	219.0	0.8 ± 0.8 **
メトクロプラミド	0.1	4 / 4	121.8 ± 6.9	14.0 ± 1.2
	1	4 / 4	148.0 ± 12.3	13.3 ± 1.8
	3	4 / 4	181.5 ± 12.5	4.3 ± 1.1 **
実施例 2 化合物	0.003	5 / 5	135.0 ± 6.7	11.8 ± 2.0
	0.01	4 / 5	151.0 ± 9.7	5.4 ± 1.7 **
	0.03	3 / 5	205.0 ± 31.8	1.2 ± 0.6 **
	0.1	0 / 4		0 ± **

( \* ; P &lt; 0.05, \*\* ; P &lt; 0.01)

表 3 A 及び表 3 B から明かなように、本発明化合物は 0.1 mg/kg の用量でいずれもシスプラチン嘔吐を 6 時間に亘り完全に抑制した。0.01mg/kg の用量でも、シスプラチン嘔吐の発現潜時を延長し、嘔吐回数を抑制した。

### 3. 催吐作用

雌雄ビーグル犬（4 匹）に被験薬物を静脈内投与し、嘔吐の有無を観察した。

実施例 2 の化合物は、5 mg/kg では全例嘔吐は見られなかったが、10mg/kg では、全例嘔吐が見られた。

### 4. 急性毒性

6 週令の雄性マウス（1 群 4 匹）を一夜絶食した後、0.5% メチルセルローズ溶液に懸濁した被験薬物を腹腔内投与した。被験薬物投与後 48 時間における死亡の有無を観察した。結果を表 4 A に示す。

表 4 A

被験薬物	死亡動物数／使用動物数			
	投与量 (mg/kg)			
	3	10	30	100
GR-38032F	0/4	3/4	4/4	---
ICS-205930	---	---	0/4	1/4
実施例 1 化合物	---	---	---	0/4
実施例 3 化合物	---	---	---	0/4
実施例 4 化合物	---	---	0/4	1/4

表 4 A から明かなように、実施例 1、実施例 3 の化合物は、いずれも 100mg/kg の投与量で、死亡例は認められなかった。一方、ICS-205930 は、100mg/kg で 1/4 例が死亡し、GR-38032P では、10mg/kg でも 3/4 例が死亡した。本発明化合物の安全性が明らかである。

また、6 週令の雄性ラット（SCL-SD 系、1 群 4 匹）を用い、被験薬物を静脈内投与（絶食なし）又は経口投与して、同様に観察した。結果を表 4 B と表 4 C にそれぞれ示した。

本発明化合物の毒性は極めて低いものであった。

表 4 B 静脈内投与 (死亡動物数 / 使用動物数)

被験薬物	投与量 (mg/kg)										
	10	18	20	22	24	30	40	100	110	120	130
ICS-205930					1/4	4/4					
BRL-43694		0/4	2/4	3/4	4/4						
GR-38032P	0/4					3/4					
実施例 2 の化合物								1/4	2/4	2/4	4/4

表 4 B の結果から BRL-43694 の LD<sub>50</sub> は 20.48 mg/kg であり、本発明化合物（実施例 2 の化合物）の LD<sub>50</sub> は 111.37 mg/kg であることが判った。

表 4 C 経口投与 (死亡動物数 / 使用動物数)

被験薬物	投与量 (mg/kg)				
	100	200	400	2000	4000
ICS-205930	0/4	3/4	4/4		
実施例 2 の化合物				2/4	4/4

### 産業上の利用可能性

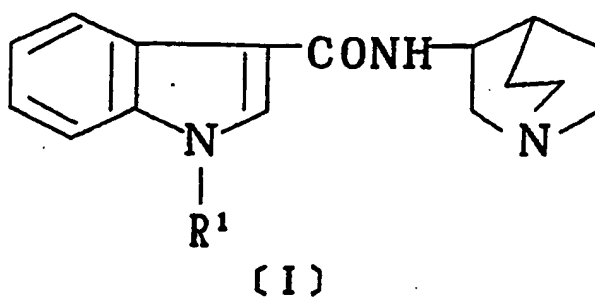
本発明化合物は、優れたセロトニン拮抗作用を示し、嘔吐抑制作用を示した。逆作用の催吐作用は、嘔吐抑制作用発現用量 ( $0.01\text{mg/kg}$ ) と比較し、500~1000倍の用量で発現し、かつ毒性も非常に低いので安全域が広い。

本発明化合物は、既存の医薬品にはない優れた作用を有し、毒性が低いので、制癌剤による悪心、嘔吐の抑制に用いられる。それ以外にもセロトニン拮抗作用に基づいて消化管運動機能調節剤、片頭痛治療剤、抗精神病剤、抗不安剤として安全に用いることができる。



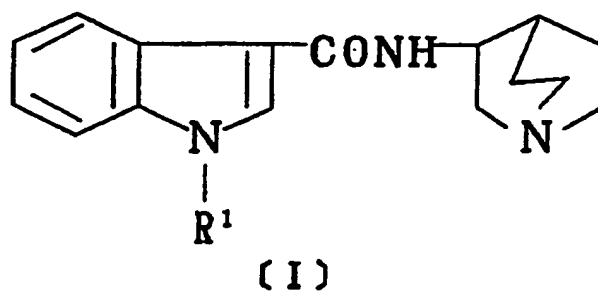
## 請求の範囲

(1) 次の一般式〔I〕で表わされるインドールカルボキサミド誘導体及びその薬理学的に許容される塩。



$R^1$ は、水素又はアルキルを表す。

(2) 次の一般式〔I〕で表わされるインドールカルボキサミド誘導体又はその薬理学的に許容される塩を主成分とするセロトニン拮抗剤。



$R^1$ は、水素又はアルキルを表す。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/JP90/00645**

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <b>Int. C1<sup>5</sup>      C07D453/02, A61K31/435</b> </div>																						
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <b>Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></b> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;"><b>IPC</b></td> <td style="padding: 10px;"><b>C07D453/02-453/04, A61K31/435-31/49</b></td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <b>Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></b> </div>			Classification System	Classification Symbols	<b>IPC</b>	<b>C07D453/02-453/04, A61K31/435-31/49</b>																
Classification System	Classification Symbols																					
<b>IPC</b>	<b>C07D453/02-453/04, A61K31/435-31/49</b>																					
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category <sup>9</sup></th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">X</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 59-36675 (Sandoz-Patent-GmbH), 28 February 1984 (28. 02. 84), Particularly upper right column, page 18 &amp; DE, A1, 3322574 &amp; WO, A1, 84/166 &amp; GB, A, 2125398 &amp; US, A, 4789673</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">1 - 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">X</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 59-67284 (Sandoz-Patent-GmbH), 16 April 1984 (16. 04. 84), Particularly upper right column, page 18</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">1 - 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">P</td> <td style="padding: 10px;">DE, A1, 3810552 (Sandoz-Patent-GmbH), 19 October 1989 (19. 10. 89), (Family: none)</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">1 - 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">Y</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 61-212521 (Beecham Group PLC), 20 September 1986 (20. 09. 86) &amp; EP, A1, 201165 &amp; US, A, 4721720</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">1 - 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">Y</td> <td style="padding: 10px;">JP, A, 63-277622 (Glaxo Group Ltd.), 15 November 1988 (15. 11. 88) &amp; EP, A1, 278173</td> <td style="text-align: center; padding: 10px;">1 - 2</td> </tr> </table> <div style="margin-top: 10px;"> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"G" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table> </div>			Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	X	JP, A, 59-36675 (Sandoz-Patent-GmbH), 28 February 1984 (28. 02. 84), Particularly upper right column, page 18 & DE, A1, 3322574 & WO, A1, 84/166 & GB, A, 2125398 & US, A, 4789673	1 - 2	X	JP, A, 59-67284 (Sandoz-Patent-GmbH), 16 April 1984 (16. 04. 84), Particularly upper right column, page 18	1 - 2	P	DE, A1, 3810552 (Sandoz-Patent-GmbH), 19 October 1989 (19. 10. 89), (Family: none)	1 - 2	Y	JP, A, 61-212521 (Beecham Group PLC), 20 September 1986 (20. 09. 86) & EP, A1, 201165 & US, A, 4721720	1 - 2	Y	JP, A, 63-277622 (Glaxo Group Ltd.), 15 November 1988 (15. 11. 88) & EP, A1, 278173	1 - 2	<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"G" document member of the same patent family</p>
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>																				
X	JP, A, 59-36675 (Sandoz-Patent-GmbH), 28 February 1984 (28. 02. 84), Particularly upper right column, page 18 & DE, A1, 3322574 & WO, A1, 84/166 & GB, A, 2125398 & US, A, 4789673	1 - 2																				
X	JP, A, 59-67284 (Sandoz-Patent-GmbH), 16 April 1984 (16. 04. 84), Particularly upper right column, page 18	1 - 2																				
P	DE, A1, 3810552 (Sandoz-Patent-GmbH), 19 October 1989 (19. 10. 89), (Family: none)	1 - 2																				
Y	JP, A, 61-212521 (Beecham Group PLC), 20 September 1986 (20. 09. 86) & EP, A1, 201165 & US, A, 4721720	1 - 2																				
Y	JP, A, 63-277622 (Glaxo Group Ltd.), 15 November 1988 (15. 11. 88) & EP, A1, 278173	1 - 2																				
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"G" document member of the same patent family</p>																					
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <b>Date of the Actual Completion of the International Search</b>  <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>July 16, 1990 (16. 07. 90)</b></div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> <b>Date of Mailing of this International Search Report</b>  <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>August 6, 1990 (06. 08. 90)</b></div> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> <b>International Searching Authority</b>  <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>Japanese Patent Office</b></div> </td> <td style="padding: 5px;"> <b>Signature of Authorized Officer</b>  <div style="height: 40px;"></div> </td> </tr> </table>			<b>Date of the Actual Completion of the International Search</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>July 16, 1990 (16. 07. 90)</b></div>	<b>Date of Mailing of this International Search Report</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>August 6, 1990 (06. 08. 90)</b></div>	<b>International Searching Authority</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>Japanese Patent Office</b></div>	<b>Signature of Authorized Officer</b> <div style="height: 40px;"></div>																
<b>Date of the Actual Completion of the International Search</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>July 16, 1990 (16. 07. 90)</b></div>	<b>Date of Mailing of this International Search Report</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>August 6, 1990 (06. 08. 90)</b></div>																					
<b>International Searching Authority</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>Japanese Patent Office</b></div>	<b>Signature of Authorized Officer</b> <div style="height: 40px;"></div>																					

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

Y	JP, A, 63-277623 (Glaxo Group Ltd.), 15 November 1988 (15. 11. 88) & EP, A1, 279990	1 - 2
---	---	-------

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers ..... because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claim numbers ..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claim numbers ..... because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

I. 発明の属する分野の分類			
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D453/02, A61K31/435			
II. 国際調査を行った分野			
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料			
分 類 体 系	分 類 記 号		
IPC	C07D453/02-453/04, A61K31/435-31/49		
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの			
III. 関連する技術に関する文献			
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		請求の範囲の番号
X	JP, A, 59-36675 (Sandoz-Patent-GmbH), 28. 2月. 1984 (28. 02. 84), 特に第18頁右上欄 & DE, A1, 3322574 & WO, A1, 84/166 & GB, A, 2125398 & US, A, 4789673		1-2
X	JP, A, 59-67284 (Sandoz-Patent-GmbH), 16. 4月. 1984 (16. 04. 84), 特に第18頁右上欄		1-2
P	DE, A1, 3810552 (Sandoz-Patent-GmbH), 19. 10月. 1989 (19. 10. 89), (ファミリーなし)		1-2
Y	JP, A, 61-212521 (Beecham Group PLC), 20. 9月. 1986 (20. 09. 86) & EP, A1, 201165 & US, A, 4721720		1-2
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>			
IV. 認 証			
国際調査を完了した日 16. 07. 90		国際調査報告の発送日 06.08.90	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)		権限のある職員 特許庁審査官 種 村 慈 樹	

第2ページから続く情報

	( III欄の続き )	
Y	JP, A, 63-277622 (Glaxo Group Ltd.), 15. 11月. 1988 (15. 11. 88) & EP, A1, 278173	1-2
Y	JP, A, 63-277623 (Glaxo Group Ltd.), 15. 11月. 1988 (15. 11. 88) & EP, A1, 279990	1-2

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲 \_\_\_\_\_
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**